

学位論文抄録

INSM1 immunostaining in solid papillary carcinoma of the breast
(乳腺 solid papillary carcinoma における INSM1 免疫染色)

工藤 仁孝

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻機能病理学

指導教員

伊藤 隆明 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻機能病理学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose:

Solid papillary carcinoma (SPC) is a rare histological subtype of breast carcinomas. At least 50% of SPC cases show neuroendocrine differentiation. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a transcription factor that is now employed as a useful neuroendocrine marker. It is suppressed by the Notch signaling pathway in other neuroendocrine tumors. However, the usefulness of INSM1 as a neuroendocrine marker and the relationships between INSM1 and NOTCH receptors in SPC of the breast currently remain unclear.

The purpose of this study is to clarify the usefulness of INSM1 as a neuroendocrine marker and the relationships between INSM1 and NOTCH receptors in SPC.

Methods:

We performed immunohistochemistry using 19 tissue specimens of SPC of the breast. We complementarily analyzed public RNA sequencing data on breast carcinomas. Additionally, we also conducted immunohistochemical study in ductal carcinoma in situ of low nuclear grade (DCIS-L), ductal carcinoma in situ of high nuclear grade (DCIS-H) and lobular carcinoma in situ (LCIS) (5 samples each) for comparison.

Results:

Immunohistochemical examinations revealed that the staining intensity of INSM1 was significantly higher in the neuroendocrine group than in the non-neuroendocrine group. Positive correlations were observed between INSM1 and synaptophysin (SYP), or chromogranin-A (CHGA). In all cases, NOTCH 2 and 3 were positive, while NOTCH 1 and 4 were negative. According to public RNA data analyses on breast carcinomas, there were positive correlations between INSM1 and SYP, or CHGA, and negative correlations between INSM1 and NOTCH1-3. Concerning DCIS-L, DCIS-H and LCIS, one case of DCIS-L was positive for INSM1, SYP and CHGA, and the other cases were negative for INSM1, SYP and CHGA.

Conclusions:

INSM1 is also useful as a complementary diagnostic marker for SPC with neuroendocrine differentiation in the breast.

学位論文抄録

[目的]

solid papillary carcinoma (SPC) は稀な乳癌の組織型の一つであり、50% 以上の症例で神経内分泌分化を示すことが知られる。また、insulinoma-associated protein 1 (INSM1) は、小細胞肺癌等の神経内分泌腫瘍において、Notch シグナル伝達経路により抑制される転写因子の一つであり、近年、有用な神経内分泌マーカーとして広く利用されている。しかし、乳腺 SPC において、INSM1 の神経内分泌マーカーとしての有用性、及び、INSM1 と NOTCH 受容体との関連性は未だ明らかとなっていない。本研究の目的は、乳腺 SPC における INSM1 の神経内分泌マーカーとしての有用性、ならびに、INSM1 と NOTCH 受容体との関連性を明らかにすることである。

[方法]

乳腺 SPC の手術検体 19 症例に対して免疫組織化学染色を行うとともに、乳癌における RNA シークエンシングのパブリック・データを用いて解析を行った。また、SPC と比較を行うため、核異型度の高い非浸潤性乳管癌、核異型度の低い非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌のそれぞれ 5 症例に対しても免疫組織化学的検討を行った。

[結果]

シナプトフィジン、クロモグラニン A、CD56 に対する免疫組織化学染色の結果から SPC 19 症例を神経内分泌群、非神経内分泌群の 2 群に分けると、神経内分泌群では、非神経内分泌群と比較して、有意に INSM1 の染色強度が高い結果となり、INSM1 とシナプトフィジン、INSM1 とクロモグラニン A の間に正の相関関係が示された。19 症例の全てで NOTCH2 及び 3 は陽性、NOTCH 1 及び 4 は陰性との結果となった。RNA シークエンシングのパブリック・データを用いた解析では、INSM1 とシナプトフィジン、INSM1 とクロモグラニン A の間に正の相関関係が認められ、INSM1 と NOTCH1 ~ 3 の間に負の相関関係が認められた。非浸潤性乳管癌及び非浸潤性小葉癌症例に関しては、核異型度の低い非浸潤性乳管癌 1 例において、INSM1、シナプトフィジン、クロモグラニン A のいずれも陽性であり、その他の症例では、INSM1、シナプトフィジン、クロモグラニン A のいずれも陰性であった。

[考察]

神経内分泌分化を示す SPC においても、INSM1 は補助的な診断マーカーとして有用であると考えられた。INSM1 と Notch シグナル伝達経路との関連性に関しては、パブリック・データの結果から、浸潤性乳管癌や浸潤性小葉癌等の乳癌においては NOTCH 1 ~ 3 の発現が神経内分泌分化に抑制的に働いていることが示唆された。SPC 19 症例に対する検討では、神経内分泌分化と NOTCH 受容体発現との間に明らかな関連性は認められなかったが、NOTCH1 が全例で陰性であり、そのことで神経内分泌分化を獲得しやすくなっている可能性が考えられた。また、非浸潤癌における検討により、神経内分泌分化を示す、核異型度の低い非浸潤性乳管癌において、INSM1 が神経内分泌マーカーとして有用である可能性が示唆された。

[結論]

INSM1 は、神経内分泌分化を示す SPC においても、補助的な診断マーカーとして有用であることが示された。